

Artigo de Revisão**Fisiopatogenia e métodos diagnósticos das anemias hemolíticas: uma revisão integrativa.***Pathophysiology and Diagnostic Methods of Hemolytic Anemias: An Integrative*<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v6i2.4259>Tatyele Corrêa da Cruz¹, Liana Antunes^{1*}**Resumo**

Introdução: Hemoglobinopatias decorrem de mutações nos genes responsáveis pela síntese das cadeias globínicas e possuem padrão de herança autossômico recessivo. As alterações estruturais detectadas mundialmente nas cadeias globínicas incluem hemoglobina S, hemoglobina C, hemoglobina E e hemoglobina D. **Objetivo:** Revisar a literatura sobre as principais hemoglobinopatias abordando a sua fisiopatogenia, métodos diagnósticos e alterações laboratoriais. **Métodos:** Adotou-se descritores específicos (inglês/português) vinculados ao recurso “*MeshDatabase*” e ao operador booleano (AND/OR). As buscas foram realizadas no PUBMED, LILACS, ScIELO e COCHRANE. Os descritores “anemias hemolíticas, hemoglobinopatias e diagnóstico laboratorial” deveriam constar no título, e/ou palavras-chave e/ou resumo. Além disso, foram incluídos apenas os estudos entre 2012 e 2017. **Resultados:** Foram identificadas 1.010 referências, e, destas, 937 foram considerados elegíveis para inclusão. Ao final, 79 foram incluídos no estudo. **Conclusões:** Considerando-se a importância de um diagnóstico

laboratorial preciso e fidedigno com a clínica apresentada pelo paciente, o presente estudo revisou a literatura científica identificando as principais hemoglobinopatias e caracterizando as alterações quantitativas e qualitativas nas principais anemias hemolíticas. É importante realizar e interpretar corretamente esses exames, e, sempre que possível, incluir, no laudo do paciente, observações que podem auxiliar no manejo clínico.

Palavras Chaves: Anemias Hemolíticas; Hemoglobinopatias e Diagnóstico Laboratorial.

Abstract

Introduction: Hemoglobinopathies arise from mutations in genes responsible for the synthesis of globin chains and have an autosomal recessive inheritance pattern. Structural changes globally detected in globin chains include hemoglobin S, hemoglobin C, hemoglobin E and hemoglobin D. **Objective:** To review the literature on the main hemoglobinopathies, addressing their pathophysiology, diagnostic methods and the main laboratory abnormalities. **Methods:** Specific descriptors (English / Portuguese) related to the Mesh Database and Boolean operator (AND / OR) were adopted. The searches were carried out in PUBMED, LILACS, ScIELO and COCHRANE. The descriptors “hemolytic anemia, hemoglobinopathies and laboratory diagnosis” should be included in the title, and / or keywords and / or summary. In addition, were included studies between 2012 and 2017. **Results:** A total of 1.010 references were identified, of which 937 were considered eligible for inclusion. At the end, 79 studies were included in the study. **Conclusions:**

¹ Centro Universitário Ritter dos Reis, Porto Alegre, RS.

*Autor Correspondente:

Av. Manoel Elias, 2001, Passo das Pedras - Porto Alegre/RS

E-mail: liana_antunes@uniritter.edu.br

Submetido em: 15/11/2017

Aceito em: 20/03/2018

Considering the importance of a precise and reliable laboratory diagnosis with the clinical presentation presented by the patient, the present study reviewed the scientific literature identifying the main hemoglobinopathies and characterizing the quantitative and qualitative changes in the main hemolytic anemias. It is important to perform and interpret correctly these exams, and whenever possible, include in the patient's report observations that may aid in clinical management.

Keywords: Hemolytic Anemias; Hemoglobinopathies and Laboratory Diagnosis

INTRODUÇÃO

As disfunções da hemoglobina (Hb), também intituladas de hemoglobinopatias, são anomalias hereditárias distribuídas em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), atingem 71% dos países e contribuem em 3,4% para as taxas de mortalidade em crianças com menos de cinco anos de idade ^{1,2}.

As hemoglobinopatias decorrem de mutações que acometem os genes responsáveis pela síntese das cadeias globínicas e possuem padrão de herança autossômico recessivo. São oriundas da África subsaariana, Ásia e subcontinente Indiano, mas, atualmente, a sua distribuição é heterogênea, resultado de múltiplos fenômenos migratórios ^{3,4,5}.

Anualmente, mais de 300.000 crianças são afetadas, sendo que 83% desenvolvem anemia falciforme (AF) ou uma de suas variantes, e 17%, talassemias. Além disso, as crianças com menos de cinco anos de idade nascidas em países não desenvolvidos sobrevivem menos do que aquelas nascidas em países desenvolvidos, devido a fatores como deficiência na assistência hospitalar, ausência de saneamento, desnutrição, entre outros ^{3,6,7}.

As alterações estruturais detectadas mundialmente nas cadeias globínicas incluem hemoglobina S (HbS), hemoglobina C (HbC), hemoglobina E (HbE) e hemoglobina D (HbD). Ao menos 5,2% da população mundial e mais de 7% das mulheres grávidas são portadores de hemoglobinas variantes, assim como cerca de 1,1% dos casais em todo o mundo apresenta algum risco de ter filhos com uma mutação nas cadeias globínicas ^{1,8,9}.

Esse conjunto de doenças divide-se em falhas quantitativas (α -talassemia/ β -talassemia) e qualitativas, quando possui uma estrutura com anomalias nas cadeias globínicas (Hb S, Hb D, etc.), e a maior parte das ocorrências clínicas acontece a partir dos três meses de idade, consequência da conversão das cadeias presentes no período pré-natal nas cadeias pós-natais ^{3,10}.

O diagnóstico prévio e correto é crucial no tratamento das enfermidades, e nas hemoglobinopatias não é diferente. Essas doenças hematológicas são responsáveis por quadros de anemia hemolítica, os quais podem ser diagnosticados através de uma anamnese correta e de uma avaliação de marcadores laboratoriais específicos.

Considerando-se a importância de um diagnóstico laboratorial preciso e fidedigno com a clínica apresentada pelo paciente, o presente estudo revisou a literatura científica com o objetivo de identificar as principais hemoglobinopatias, assim como caracterizar o melhor método diagnóstico e as principais alterações quantitativas e qualitativas observadas nas anemias hemolíticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo configurou-se uma Revisão Integrativa da Literatura. Como estratégia de busca, adotou-se a lógica baseada em descritores específicos (em inglês e português) vinculadas ao recurso "*MeshDatabase*" e ao operador booleano (AND/OR) com auxílio de parênteses para delimitar intercalações dentro da mesma lógica. As buscas foram realizadas no PUBMED, LILACS, ScIELO e COCHRANE. Os artigos obrigatoriamente deveriam possuir, como desfecho principal, as anemias hemolíticas e/ou hemoglobinopatias, além de descrever, em sua metodologia, o método de diagnóstico laboratorial. Estudos que não abordavam esses quesitos foram excluídos (Figura 01).

Delimitou-se as buscas nos seguintes campos: títulos, palavras-chave e resumo. Dessa forma, os descritores "anemias hemolíticas, hemoglobinopatias e diagnóstico laboratorial" deveriam constar em um dos três campos de busca. Não foram adicionados filtros de limitação ou exclusão como idade e idioma. Todavia, foi adicionado um filtro quanto ao ano dos estudos,

no qual foram incluídos apenas aqueles que datavam do ano de 2012 a 2017, compreendendo um período de cinco anos.

As importações dos dados foram feitas com o auxílio do *software* “Mendeley Desktop”, servindo como apoio na identificação de artigos duplicados, excluídos e incluídos. Foram excluídos estudos em que autores não tiveram acesso na sua forma completa e as referências em que os descritores utilizados não foram completamente abordados nos artigos selecionados.

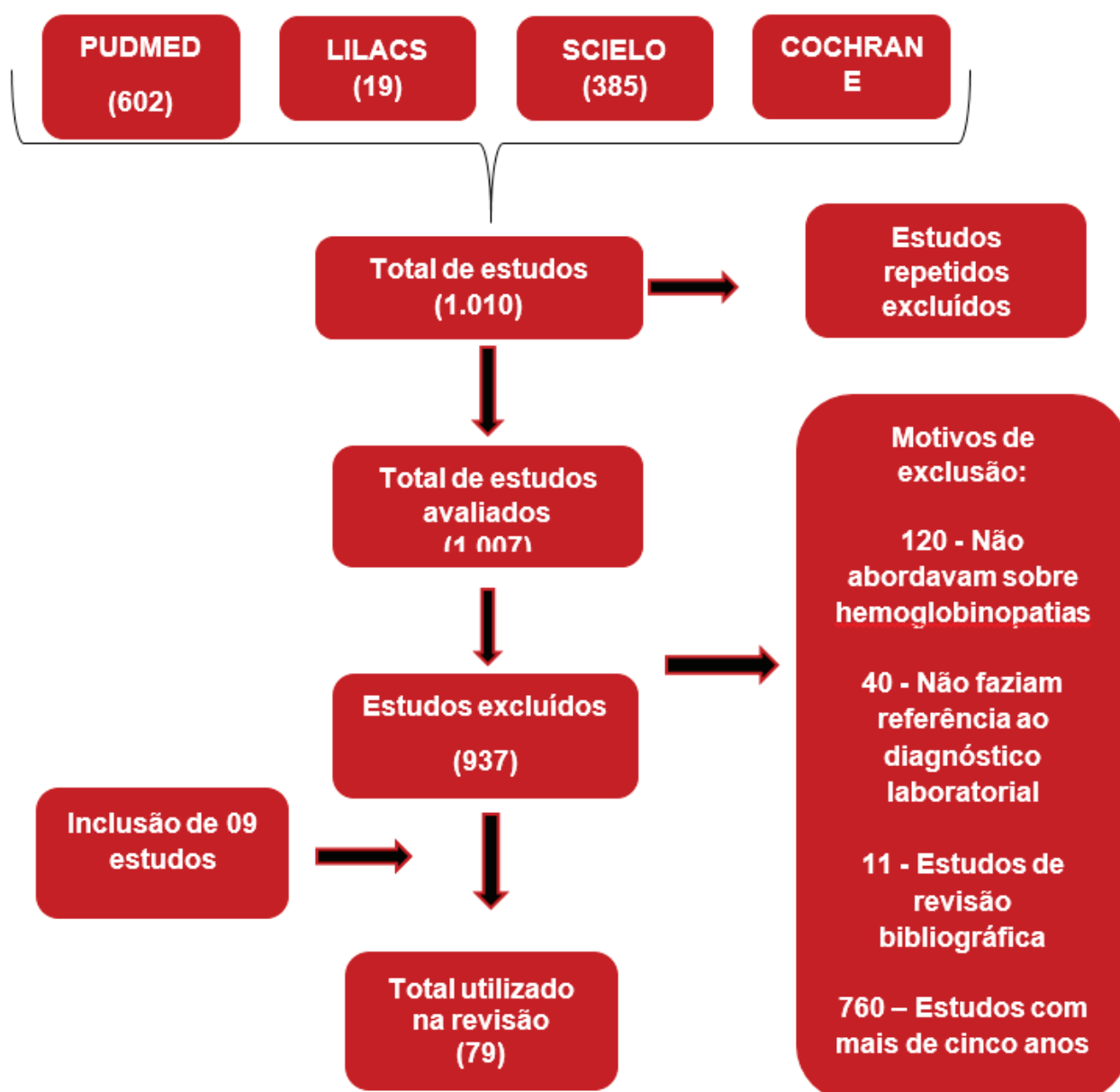


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Talassemia Alfa

A α -talassemia é a doença hereditária mais comum do mundo. Estudos recentes mostram que a α -talassemia afeta 5% da população mundial, apesar da frequência dessa patologia ter sido subestimada devido ao uso de métodos diagnósticos inadequados ^{11,12}.

Essa hemoglobinopatia é caracterizada por uma falha quantitativa, proveniente de uma mutação em um ou mais dos quatro genes alfa presentes no cromossomo 16. Quando um gene é afetado, acarreta em um portador silencioso, e se dois genes são mutados, resulta no traço α -talassemico. Já a Doença da Hemoglobina H ocorre quando três genes são impactados e a síndrome da Hidropisia Fetal quando os quatro genes alfa estão comprometidos ^{13,14,15}.

O portador silencioso (-a/aa) é o tipo mais comum, apresentando-se clinicamente de maneira assintomática e com alterações laboratoriais mínimas ou ausentes, o que dificulta o seu diagnóstico por técnicas laboratoriais convencionais. A morfologia eritrocitária é geralmente normal, evidenciando-se microcitose em algumas células. A prevalência média do portador silencioso é em torno de 17% na população brasileira ¹⁶.

O traço alfa talassêmico deve-se à deleção de dois genes alfa (-, -/aa ou -, a / -, a) e caracteriza-se por apresentar anemia (Hemoglobina (Hb) geralmente entre 11,0 e 13,0 g/dl), hemácias hipocrômicas e microcíticas (Volume Corpuscular Médio (VCM) entre 75 e 80 fl), anisopoiquilcitose discreta e presença de HbBart's (5% a 10%) ao nascimento. Sua presença na nossa população é próxima dos 3% ¹⁷.

A herança de apenas um dos quatro genes normais de alfa-globina ($-\alpha$ / --) leva a uma condição conhecida como doença da HbH, forma moderadamente grave de talassemia. A perda de três genes de globina alfa resulta em abundante formação de HbH, causando um defeito na capacidade de transporte de oxigênio, pois os eritrócitos que a contêm sofrem estresse oxidativo, tornando-se mais suscetíveis à hemólise (18). Os pacientes portadores dessa forma apresentam 25% a 50% de Hb Bart's ao nascimento e 5% a 30% de Hb H na vida adulta. Os quadros clínico e

laboratorial são mais exuberantes e caracterizam-se por anemia (Hb entre 8,0 e 11,0 g/dl), microcitose (VCM entre 55 e 65 fl), hipocromia, poiquilcitose, presença de hemácias policromatófilas, hemácias em alvo, icterícia e esplenomegalia ^{16,19}.

A deleção dos quatro genes alfa resulta na Hidropisia Fetal. Comum no extremo da Ásia, mas esporádica no Brasil, é uma doença grave e, muitas vezes, letal, podendo, ainda, ocasionar sequelas cerebrais ao passar do tempo. Esse quadro apresenta hemoglobina inferior a 7g/dL, eritroblastose fetal, edema e hepatoesplenomegalia, podendo levar a morte em poucas horas após o parto. A concentração de Hb Bart's encontra-se entre 80 e 100%, e a Hb H, entre 10-20%. O prognóstico é possível através de transfusões ainda dentro do útero ²⁰.

O diagnóstico laboratorial convencional para α -talassemia pode ser caracterizado pela precipitação da hemoglobina H visualizada por coloração supravital. Entretanto, quando houver outra hemoglobinopatia concomitante pode ser difícil determiná-lo ¹¹. O método mais utilizado para a identificação de hemoglobinopatias é a eletroforese de hemoglobina no acetato de celulose a pH alcalino, embora apresente sensibilidade limitada. Todavia, são necessários, ainda, testes de confirmação, como a eletroforese em gel de agarose ácida, a cromatografia líquida de alta performance (HPLC), e as técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e o sequenciamento do gene ²¹.

O correto diagnóstico da α -talassemia é importante para evitar o tratamento errôneo com suplementos férricos na tentativa de normalizar a microcitose e, ainda, permitir que o paciente portador desse distúrbio seja encaminhado para aconselhamento genético ²¹.

β -Talassemia

A β -talassemia é comum entre pessoas de descendência mediterrânea e do sul da Ásia. Geograficamente a porcentagem da população afetada é de 0-3% na América, 2-18%, no Mediterrâneo Oriental, e 0-19%, na Europa. Já no sudeste asiático, a prevalência é de 0-11%, na África subsaariana, 0-12%, e no pacífico ocidental, 0-13% ^{22,23,24}. Por consequência da alta taxa de morbidade e mortalidade, a forma mais importante

das talassemias é a β , oriunda de uma variação quantitativa da síntese de globinas do tipo β , a qual é considerada “beta zero” no momento em que há ausência na síntese de globina, e “beta mais” sempre que há uma redução nesta síntese²⁵. A quantidade reduzida ou ausência das cadeias de globina β resulta em um excesso de cadeias alfa globina que precipitam em precursores eritróides na medula óssea, levando a sua morte prematura e à eritropoiese ineficaz. O grau de redução da cadeia globina é determinado pela natureza da mutação no gene da β -globina localizada no cromossomo 11²⁶.

As mutações na β -globina interferem quantitativamente na produção da cadeia polipeptídica, sendo mutações pontual ou *frameshift*^{27,28}. A gravidade do quadro clínico dessa hemoglobinopatia depende do grau de diminuição da síntese da cadeia β , classificando essa hemoglobinopatia em talassemia *minor* ou traço talassêmico, talassemia intermediária e talassemia *major*, também conhecida como Doença de Cooley²⁹.

Na β -talassemia, os índices de hemoglobina corpuscular média (HCM) e VCM apresentam-se com valores extremamente reduzidos (<24 pg e <70 fL), e a quantidade de hemácias bem aumentada (> 5,0 milhões/uL)^{30,31}. Já a talassemia *minor* caracteriza-se por ser uma anemia leve e, na maioria dos casos, não requer tratamento, por ser apenas uma característica genética e não uma doença. Seu portador pode não apresentar quaisquer sintomas e, até mesmo, conviver com o traço sem nunca saber de sua existência^{32,33}.

O termo “ β -talassemia intermedia” (TI) foi sugerido pela primeira vez para descrever pacientes com manifestações clínicas muito graves para serem denominadas “ β -talassemia *minor*”, mas muito leve para ser denominada “ β -talassemia *major*” (TM). Eles apresentam anemia de leve à moderada e um nível de Hb variando entre 07 e 10 g/dL, o que é sustentável sem a necessidade de transfusão³⁴.

Por fim, a β -talassemia *major* é a forma mais grave, ocasiona anemia intensa, (Hb de 04-06g/dL), dependência de transfusões regulares e complicações devido à sobrecarga de ferro. A anemia é hipocrômica e microcítica com células em alvo, pontilhado basófilo e grande quantidade de eritroblastos circulantes. A porcentagem de

reticulócitos varia de 05-15%^{35,36,37}.

Anemia Falciforme

Doença hereditária de maior prevalência no Brasil, afeta cerca de 0,1% a 0,3% da população negra, tendo como fator agravante a alta taxa de miscigenação na população caucasiana brasileira. Estimativas indicam que 05-06% da população carrega o gene da Hemoglobina S (HbS), e que a incidência fica em torno de 700–1000 novos casos por ano^{38,39}.

A Anemia Falciforme (AF) é caracterizada pela presença da hemoglobina S devido a uma mutação pontual no gene da Hb β localizado no cromossomo 11. Essa mutação é causada pela substituição de uma adenina por uma timina no sexto códon do gene, acarretando na formação de drepanócitos rígidos que não conseguem atravessar a microcirculação dos tecidos e acabam sofrendo hemólise. Devido a isso, observa-se um aumento da viscosidade sanguínea, facilitando a formação de micro trombos, oclusão dos pequenos vasos e resultando em isquemia e micro infartos^{44,41}.

O formato de “foice” é um fator determinante do quadro hemolítico, em função do aumento da fragilidade mecânica, perda da elasticidade e plasticidade. Esse processo falciforme é diretamente proporcional à quantidade de Hemoglobina S presente e inversamente proporcional à tensão do oxigênio, onde a hemoglobina S se polimeriza, formando os cristais tactóides e com isso provocando alteração morfológica do eritrócito⁴².

No diagnóstico inicial de detecção da hemoglobina S, utiliza-se uma análise eletroforética a fim de identificar preliminarmente a presença de amostras normais de patológicas. Assim, dependendo do resultado, busca-se técnicas laboratoriais complementares^{43,44}. Dentre as técnicas de eletroforese, encontra-se a de gel de agarose, na qual a mais comum é a HYDRASYS® acompanhada do teste de solubilidade⁴⁵.

AAF é considerada grave do tipo normocítico – normocrômica podendo se tornar até macrocítica com alto grau de anisocitose e poiquilocitose. Com isso, o índice de distribuição das células vermelhas (RDW) estará elevado cerca de 19,5%, mas a concentração de hemoglobina corpuscular

média (CHCM) será normal. Os leucócitos apresentam-se elevados devido às crises de hemólise ou infecções e, além disso, observa-se trombocitose⁴⁶.

Esferocitose hereditária

Esferocitose hereditária (EH) consiste em uma anemia hemolítica hereditária que ocasiona alterações na membrana celular. A sua expressão clínica é heterogênea, podendo ir desde uma anemia grave necessitando de transfusões sanguíneas, até mesmo formas silenciosas com hemólise crônica⁴⁷. Apresenta alta incidência em populações de países europeus (1:2000-3000) e em outros grupos étnicos^{48,49}.

Na EH o nível de hemoglobina, reticulócitos e bilirrubina, determina o grau da doença, conforme pode ser observado na tabela 1⁵⁰.

Tabela 1. Classificação do grau de severidade da Esferocitose Hereditária.

	Leve	Moderada	Grave
Hemoglobina	≥10	8 a 10	≤10
Reticulócitos	3 a 8	≥ 8	≥10
Bilirrubina Total	1 a 2		2 a 3

A alteração na membrana celular ocorre por mutações nos genes responsáveis pela produção de anquirina (ANK1), α e β espectrina (SPTA1 e SPTB), banda 3 (SLC4A1) e proteína 4.2 (EPB42), devido a desordens genéticas de herança dominante⁵¹.

A EH é transmitida 75% de forma autossômica dominante, porém 25% manifesta um padrão autossômico recessivo. É caracterizada pela presença de esferócitos em lâmina periférica, anemia e icterícia intermitente⁵².

O diagnóstico dessa hemoglobinopatia é realizado com base nos dados clínicos, parâmetros hematológicos, percentagem de reticulócitos, dosagem de bilirrubina e esfregaço de sangue periférico, o qual apresenta muitos esferócitos e reticulócitos⁵³. Ocasionalmente, o diagnóstico é feito pela primeira vez na velhice. A expressão clínica do HS é altamente variável, alternando de condição assintomática a uma anemia hemolítica

grave com risco de vida⁵⁴.

O teste de fragilidade osmótica com sangue fresco e o tempo de lise em glicerol acidificado (AGLT) são exames que detectam alterações na relação superfície/volume do eritrócito. Já o teste da eosina-5-maleimida (EMA) quantifica proteínas de membrana a partir de citometria de fluxo, o qual apresenta alta sensibilidade e especificidade⁵⁵.

Outro teste que pode ser realizado é a crio-hemólise, que apresenta relação com o defeito molecular e não com o volume/superfície. Já a eletroforese de proteínas de membrana eritrocitária com sulfato de dodecil sódico separa e quantifica proteínas presentes na membrana eritrocitária, complementando e auxiliando no diagnóstico⁵⁵.

Deficiência de G6PD

A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima metabólica a qual catalisa o primeiro e o passo limitante de taxa da via do fosfato de pentose. Convertendo o d-glucose-6-fosfato (G6P) em 6-fosfogluco- δ -lactona, ela produz a forma reduzida de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), que possui um papel crítico na proteção de células contra o estresse oxidativo, regulando os níveis de glutatona reduzida. A G6PD é importante nos eritrócitos porque é a única fonte de produção de redução de equivalentes⁵⁶.

O defeito enzimático da G6PD foi descrito pela primeira vez por Carson (1956), que descobriu o defeito da anemia ocasionada por ingestão de drogas. O gene da enzima G6PD encontra-se no cromossomo X, especificamente localizado no braço q28. Por isso, afirma-se que a doença causada pela deficiência da G6PD é recessiva, possuindo ligação direta com o cromossomo X, razão pela qual os homens são mais afetados do que as mulheres, exibindo diferentes graus de variação de expressão clínica⁵⁷.

Na G6PD, a enzima formada devido a variações genéticas apresenta uma meia vida menor, fazendo com que as hemácias estejam mais expostas a efeitos oxidativos, levando ao quadro clássico da condição e à hemólise provocada por exposição a determinadas substâncias ou infecções. A gravidade do quadro é definida pela variação da meia-vida da enzima: quanto menor a meia-vida, mais jovens serão as hemácias expostas à oxidação. Portanto, mais

grave o quadro do paciente⁵⁸.

A G6PD é a mais comum desordem em enzimas de eritrócitos (RBC) e o polimorfismo e enzimopatia mais comum em humanos, afetando aproximadamente 400 milhões de pessoas em todo o mundo⁵⁹. Tanto a diminuição quanto a ausência da enzima aumentam a vulnerabilidade dos eritrócitos ao estresse oxidativo causado por certas drogas (ácido acetilsalicílico, a vitamina K, o cloranfenicol e antimaláricos) ou por ingestão de ferro. Suas manifestações clínicas mais comuns são hemólise aguda, hemólise crônica e hiperbilirrubinemia neonatal^{60,61}.

As variantes da G6PD foram classificadas em cinco classes diferentes, de acordo com sua atividade enzimática residual, variando de variantes Classe I G6PD, que possui menos de 5% de atividade residual e os fenótipos clínicos mais graves, para variantes Classe V G6PD, que mostram atividade enzimática aumentada, mas sem manifestações clínicas⁶².

O diagnóstico da condição pode ser feito através da medida da atividade enzimática em hemácias, podendo, inclusive, ser realizada a partir de amostras de sangue em papel filtro, como na triagem neonatal (teste do pezinho)⁶³.

A dosagem da enzima no sangue, em uma pessoa portadora de doença, pode se apresentar normal durante uma crise hemolítica aguda desencadeada por drogas oxidantes ou estresse. Isso ocorre porque a hemólise estimula o aumento da produção de hemácias e as hemácias novas possuem atividade enzimática maior do que as mais velhas, podendo gerar um resultado falso-negativo para a deficiência de G6PD⁶⁴.

Anemia Hemolítica Autoimune

A anemia hemolítica autoimune (AHA) é uma doença na qual os pacientes produzem anticorpos anti-eritrócitos contra as glicoproteínas de membrana absorvidas na superfície dos eritrócitos. Sua etiopatologia ainda não foi completamente esclarecida, podendo existir relação com o uso de medicamentos, infecções virais e associação com outras doenças autoimunes^{65,66}.

A AHA é considerada uma doença rara, embora alguns autores considerem como a forma mais comum de anemia hemolítica

adquirida. Apresenta quatro subtipos segundo as propriedades específicas do auto-anticorpo. Aproximadamente, de 48 a 70% dos auto-anticorpos são produzidos por anticorpos quentes do tipo IgG reagentes a 37°C e de 16 a 32% são produzidos por anticorpos frios IgM que mostram uma atividade ótima a temperaturas menores que 37°C⁶⁷.

O IgM pode ser associado a condições linfoproliferativas e infecções subjacentes (Mycoplasma, *Ebstein-Barr*). O IgM causa a fixação do complemento e resulta em hemólise intravascular, o que tende a ser abrupto, mas autolimitante (68).

A hemoglobinúria paroxística ao frio (HPF), a qual é caracterizada por ter um anticorpo bifásico, o qual fixa complementos tanto em temperaturas baixas quanto em temperaturas fisiológicas, representa 5% em adultos, mas em crianças aumenta para 32%. Já a forma mista atinge 7-8%⁶⁷.

A sua incidência é de 1 a 3 casos por 100 000 habitantes/ano. Em adultos, estima-se cerca de 1:100.000 e, em crianças, de 0,2:100.000. Em adolescentes e adultos, predomina-se nas mulheres. No entanto, na infância, ocorre mais no sexo masculino. Na idade pediátrica, ocorre incidência em crianças menores de dois anos e em mais de 12 anos. Pode aparecer forma idiopática entre 50%-70%, ou ser secundária a infecções virais, doenças malignas linfóides, doenças autoimunes sistêmicas⁶⁹.

O diagnóstico baseia-se em dois aspectos fundamentais, como a presença do auto-anticorpo de um padrão hemolítico (anemia, reticulocitose, policromatofilia, hiperbilirrubinemia indireta, aumento de LDH, haptoglobina diminuída e hemoblobinúria)⁷⁰.

Anemia Microangiopática

Um outro tipo de anemia dentro do subgrupo das anemias hemolíticas são as microangiopáticas, um grupo de doenças em que há fragmentação dos eritrócitos, devido a forças mecânicas que rompem a integridade física da membrana eritrocitária⁷¹. Diversas drogas são associadas com hemólise microangiopática, entre elas a ciclosporina, tracolimus, quinino, clopidogrel, ticlopidina, mitomicina C, penicilina, diclofenaco e interferon. O tratamento nessa situação é a

suspensão da droga suspeita⁷².

O aspecto clínico de doenças microangiopáticas é vasto. Associado a ela, observa-se a púrpura trombocitopênica, síndrome hemolítica urêmica, síndrome de HELLP, entre outros⁷³.

A púrpura trombocitopênica pertence ao grupo das anemias hemolíticas microangiopáticas e se distingue pela fragmentação de eritrócitos e pelo consumo de plaquetas⁷⁴. Sua causa está associada principalmente com infecções por HIV, hepatite C, tratamento com interferon, doenças autoimunes e câncer⁷⁵.

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) também pertence ao grupo das anemias hemolíticas microangiopáticas, a qual promove trombocitopenia e insuficiência renal aguda (IRA)⁷⁶.

A SHU pode ser “completa” (completa tríade: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e envolvimento renal agudo) ou “incompleta” (quando o paciente não tem nenhuma das manifestações da tríade clássica)⁷⁷.

Ainda dentro do grupo das anemias hemolíticas microangiopáticas, encontramos a síndrome HELLP, sendo H: hemólise (fragmentação das células do sangue); EL: elevação das enzimas hepáticas; e LP: baixa contagem de plaquetas. É uma complicação obstétrica grave, que pode ser facilmente confundida com a pré-eclâmpsia⁷⁸.

Cerca de 8% das mulheres que sofrem de pré-eclâmpsia desenvolvem a Síndrome de HELLP. Uma gestante com pré-eclâmpsia que apresenta alterações laboratoriais e exames clínicos compatíveis com hemólise, alteração das enzimas hepáticas e queda na contagem das plaquetas pode apresentar a Síndrome de HELLP⁷⁹.

CONCLUSÃO

Considerando-se a importância de um diagnóstico laboratorial preciso e fidedigno com a clínica apresentada pelo paciente, o presente estudo revisou a literatura científica, identificando as principais hemoglobinopatias e caracterizou as alterações quantitativas e qualitativas observadas nas principais anemias hemolíticas.

O diagnóstico prévio e correto é crucial no tratamento das enfermidades, e nas hemoglobinopatias, não é diferente. Essas doenças hematológicas são responsáveis por quadros de anemia hemolítica, as quais podem ser diagnosticadas através de uma anamnese correta e a avaliação de marcadores laboratoriais específicos.

Identificar os sintomas dos pacientes e correlacioná-los com quadros de anemia hemolítica favorece a delimitação dos exames laboratoriais que serão solicitados pela equipe médica. É importante também o Analista Clínico, o qual atua no diagnóstico *in vitro*, saber realizar e interpretar corretamente esses exames e, sempre que necessário, incluir no laudo do paciente algumas observações que podem auxiliar no manejo da suspeita clínica, como, por exemplo, a presença de drepanócitos.

REFERÊNCIAS

1. Coral S, Mejia C, Molina Z, Nieto O, Ruget M. Hemoglobinopathy detection through an institutional neonatal screening program in Colombia. J Bras Patol e Med Lab. 2016 May 29; 52(5):299–306. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20160050>
2. Abdulwahid D, Hassan M. β - And α -Thalassemia Intermedia in Basra, Southern Iraq. Hemoglobin. 2013; 37(6):553–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23944608>
3. Costa S, Madeira S, Sobral M, Delgadinho G. Hemoglobinopatias em Portugal e a intervenção do médico de família. Rev Port Med Geral e Fam. 2016 May 29; 32(6):416–24. Disponível em: <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/11963/11309>
4. Lin M, ZJ de Han, Wang Q, Zheng L, Y de Wang, Yang H, Huang Y, Lin F, Zhan XF, CP de Lin, Wu JR, Luo ZY, Liu JB, Yan ZH, Zheng SY, Zheng JK, Lu M, Zhu JJ, Xie LX, Yang LY. Molecular Epidemiological Survey of Hemoglobinopathies in the Wuxi Region of Jiangsu Province, Eastern China. Hemoglobin. 2013 Oct 27; 37(5):454–66. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23806067>
5. Voskaridou E, Ladis V, Kattamis A, Hafapopoulou E, Economou M, Kourakli A, Maragkos K, Kontogianni K, Lafioniatis S, Vrettou E, Koutsouka F, Papadakis A, Mihos A, Eftihiadis E, K Farmaki,

- Papageorgiou O, Tapaki G, Maili P, Theohari M, Drosou M, Kartasis Z, Aggelaki M, Basileiadi Um, Adamopoulos I, Lafiatis I, Galanopoulos Um, Xanthopoulidis L, Dimitriadou E, Mprimi Um, Stamatopoulou H, Haile ED, Tsironi H, Anastasiadis Um, Kalmanti H, Papadopoulou M, Panori E, Dimoxenou P, Tsirka Um, Georgakopoulos D, Drandrakis P, Dionisopoulou D, Ntalamaga A, Davros I, Karagiorga M. A national registry of haemoglobinopathies in Greece: Deducted demographics, trends in mortality and affected births. *Ann Hematol.* 2012; 91(9):1451–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22526366>
6. Jain B, Roy R, Ghosh T, Ghosh S, Banerjee U, Bhattacharya S. Screening for thalassemia and other hemoglobinopathies in a tertiary care hospital of West Bengal: Implications for population screening. *Indian J Public Health.* 2012; 56(4):297. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23354142>
 7. Collins J, La Pean A, O'Tool F, Eskra K, Roedl S, Tluczek A, Farrell MH. Factors that influence parents' experiences with results disclosure after newborn screening identifies genetic carrier status for cystic fibrosis or sickle cell hemoglobinopathy. *Patient Educ Couns.* 2013 Mar 10; 90(3):378–85. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240007>
 8. Karnpean R, Fucharoen G, Fucharoen S, Ratanasiri T. Fetal Red Blood Cell Parameters in Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Fetal Diagn Ther.* 2013; 34(3):166–71. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051385>
 9. Wanek J, Gaynes B, Lim J, Molokie R, Shahidi M. Human bulbar conjunctival hemodynamics in hemoglobin SS and SC disease. *Am J Hematol.* 2013; 88(8):661–4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657867>
 10. Sabzi F, Faraji R. Adult patent ductus arteriosus complicated by endocarditis and hemolytic anemia. *Colomb medica.* 2015; 46(2):80–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26309344>
 11. Tavares C, Guimarães J, Souza A. Prevalence of hemoglobinopathies in school children: the importance of using confirmatory methods. *Brazilian J Pharm Sci.* 2015; 51(2):361–6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502015000200361&lng=en&tlng=en
 12. Waheed U, Satti H, Farooq N, Zaheer H. Frequency of haemoglobinopathies: a single-centre, cross-sectional study from Islamabad, Pakistan. *East Mediterr Health J.* 2012 Dec 9; 18(12):1257–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23301402>
 13. Belisário A, Rolim V, Borato M. Efeitos da talassemia alfa nas manifestações clínicas e hematológicas da anemia falciforme. *Rev Med Minas Gerais.* 2012 Jun 28; 21(3):318–30. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/175>
 14. Souza R, Carlos A, Souza B, Rodrigues C, Pereira G, Moraes H. α -Thalassemia: Genotypic Profile Associated with Ethnicity and Hematological Differentiation of Iron Deficiency Anemia in the Region of Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Hemoglobin.* 2015; 39(4):264–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182338>
 15. Vaya A, Collado S, Alis R, Vera B, Romagnoli M, Barragan E. α -Thalassemia Does Not Seem to Influence Erythrocyte Deformability in Sickle Cell Trait Carriers. *Hemoglobin.* 2014; 38(3):165–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24601859>
 16. Cançado R. Talassemias alfa. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016; 28(2):86–7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000200005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 17. Hartevelde C, Higgs D. Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 May 28; 5:13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507641>
 18. Cheerva A. Alpha Thalassemia: Background, Pathophysiology, Etiology. *MedScape.* 2017. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/955496-overview#a3>
 19. Wongprachum K, Sanchaisuriya K, Sanchaisuriya P, Siridamrongvattana S, Manpeun S, Schlep F. Proxy Indicators for Identifying Iron Deficiency among Anemic Vegetarians in an Area Prevalent for Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Acta Haematol.* 2012; 127(4):250–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572177>
 20. Chauvet A, Dewilde A, Thomas D, Joriot S, Vaast P, Houfflin V, Subtil D. Ultrasound Diagnosis, Management and Prognosis in a Consecutive Series of 27 Cases of Fetal Hydrops following Maternal Parvovirus B19 Infection. *Fetal Diagn Ther.* 2012; 30(1):41–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502743>
 21. Matos J, Fernandes A, Alves M, Dusse L, Borges K, Carvalho M. Alfa-Talassemias: aspectos

- moleculares e diagnostico. *Rev Bras Anal Clin*. 2015; 47:126–32. Disponível em: http://sbac.org.br/rbac/wp-content/uploads/2016/05/RBAC_Vol.47_n4-Completa.pdf
22. Rodrigues D, Ribeiro L, Sudario L, Teixeira M, Martins M, Pittella A, Junior IOF. Genetic determinants and stroke in children with sickle cell disease. *J Pediatr*.
 23. Tritipsombut J, Sanchaisuriya K, Phollarp P, Bouakhasith D, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S, Schelp FP. Micromapping of Thalassemia and Hemoglobinopathies in Different Regions of Northeast Thailand and Vientiane, Laos People's Democratic Republic. *Hemoglobin*. 2012 Feb 28; 36(1):47–56. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22122810>
 24. Dolai T, Dutta S, Bhattacharyya M, Ghosh M. Prevalence of Hemoglobinopathies in Rural Bengal, India. *Hemoglobin*. 2012 Feb 17; 36(1):57–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22004064>
 25. Brito L, Martins M, Gonçalves R. Distribuição das mutações da β -talassemia em Fortaleza, Ceará Distribution of β -thalassemia mutations in Fortaleza, Ceara. *J Bras Patol Med Lab*. 2012 Jun 28; 437–41. Disponível em: <http://www.redalyc.org/pdf/3935/393541957003.pdf>
 26. Piel F, Weatherall D. Screening for Alpha Thalassemia in Healthy Volunteers. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13; 371(20):1908–16. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1404415>
 27. Trigo L, Surita F, Parpinelli M, Pereira B, Fertrin K, Costa M. Talassemia beta maior e gestação na adolescência: relato de dois casos. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2015; 37(6):291–6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032015000600291&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
 28. Edwards R, Griffiths P, Bunch J, Cooper H. Compound heterozygotes and beta-thalassemia: Top-down mass spectrometry for detection of hemoglobinopathies. *Proteomics*. 2014 May 9; 14(10):1232–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24482221>
 29. Silveira Z, Medeiros T. Caracterização molecular e laboratorial da talassemia beta e da interação hemoglobina s/talassemia beta. *Univ Fed do Rio Gd do Norte*. 2016; Disponível em: <http://repositorio.ufrn.br:8080/jspui/handle/1/9532>
 30. Carrocini G. Elementos de regulação e microRNAs envolvidos na modulação dos níveis de Hemoglobina Fetal em indivíduos portadores de betahemoglobinopatias. *Unesp*. 2015; Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/127764/000845999_20180227.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 31. Sudmann A, Piehler A, Urdal P. Reticulocyte hemoglobin equivalent to detect thalassemia and thalassemic hemoglobin variants. *Int J Lab Hematol*. 2012 Dec 9; 34(6):605–13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22765164>
 32. Haghpahan S, Nasirabadi S, Ghaffarpasand F, Karami R, Mahmoodi M, Parand S, Karimi M. Quality of life among Iranian patients with beta-thalassemia major using the SF-36 questionnaire. *Sao Paulo Med J*. 2013; 131(3):166–72. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802013000300166&lng=en&tlng=en
 33. Majeed T, Akhter M, Nayyar U, Riaz M, Mannan J. Frequency of beta-thalassemia trait in families of thalassemia major patients, Lahore. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2013; 25(3–4):58–60. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25226742>
 34. Ozer H, Kocaman U, Yilmaz M, Dalbasti T. Paraparesis Due to a Long-segment Thoracic Mass in a Beta Thalassemia Major Patient : Approach to the Treatment. 2015.
 35. Ondeí L, Estevão I, Rocha M, Percário S, Souza D, Pinhel M, Bonini-Domingos CR. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia heterozygotes. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013; 35(6):409–13. Disponível em: <http://repositorio.ufpa.br/jspui/handle/2011/6126>
 36. Seregina E, Nikulina O, Tsvetaeva N, Rodionova M, Gribkova I, Orel E, Zapariy AP, Erasov AV, Balandina AN, Ananyeva NM. Laboratory tests for coagulation system monitoring in a patient with β -thalassemia. *Int J Hematol*. 2014 May 9; 99(5):588–96. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24609767>
 37. Ali N, Moiz B, Bin W, Zaidi N, Memon R. Carrier detection for beta-thalassemia trait in general Pakistani population: a way forward. *Hematology*. 2012; 17(4):237–40. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889518>
 38. Figueiredo A, Santos F, Sa L, Souza N. Anemia Falciforme: Abordagem Diagnóstica Laboratorial. 2014; 12(1):96–103. Disponível em: <http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/Anemia-falciforme1.pdf>

39. Ballardini E, Tarocco A, Marsella M, Bernardoni R, Carandina G, Melandri C, Guerra G, Patella A, Zucchelli M, Ferlini A, Bigoni S, Ravani A, Garani G, Borgna-Pignatti C. Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy. *Blood Transfus.* 2013; 11(2):245–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23058858>
40. García IAC, Heredia MG, Mesa TC. Estudio molecular de anemia falciforme. Frecuencia de los alelos em pacientes estudados β C em 2010. *MediSur. Centro de Información de la Facultad de Ciencias Médicas*; 2012. 365-369. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2012000500005
41. Garcia R, Blanes ML, Lopez Y, Garcia R. Resultados del programa de prevencion de hemoglobinopatias SS y SC. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río.* 1999 Jul 30. 44-53. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000400006
42. Ghosh K, Colah R, Mukherjee M. Haemoglobinopathies in tribal populations of India. *Indian J Med Res.* 2015 May 7; 141(5):505–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26139765>
43. Kuder H, Lover G, Lugo Y, Espinoza M, Coccone S. Detección de hemoglobina S en neonatos del estado venezolano de Carabobo. *MEDISAN. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas*; 2014 Jul 30. 1121-1126 p. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000800013
44. Martins R, Soares R, Vito F, Barbosa V, Silva S, Moraes S, Martins PRJ. Cholelithiasis and its complications in sickle cell disease in a university hospital. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017 Sep 10; 39(1):28–31. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270342>
45. Brown Y, Valiente H, Pineda N, Subiros A, Cuandra J. SS e SC hemoglobinopatía em lactentes. Impacto de uma paternidade nao-responsavel. *MEDISAN. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas*; 2013 Jul 30. 773-783 p. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000500005
46. Canatan D. Thalassemias and Hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin.* 2014 Oct 17 7; 38(5):305–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030194>
47. Macedo J, Costa E, Cleto E, Barbot J, Neto C. Esferocitose Hereditaria : Pensar no Diagnóstico. 2015;
48. Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2013 Jul 2; 27(4):167–78. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664421>
49. Park E, Jung H, Kim H, Park S, Bae S, Shin H, Song SH, Nam-Koh K, Lyu CJ, Lim JT, Han DK, Jeong OA. Hereditary hemolytic anemia in Korea from 2007 to 2011: A study by the Korean Hereditary Hemolytic Anemia Working Party of the Korean Society of Hematology. *Blood Res.* 2013 Sep 10; 48(3):211–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24086942>
50. Donato H, Leonor R, Cristina M, Garcia E, Attie M. Esferocitosis hereditaria. Partell. Manifestaciones clinicas, evolucion, complicaciones y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2015 Apr 1; 113(2):168–76. Disponível em: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n2a22.pdf>
51. Santos V. Estudo de Exames Laboratoriais para o Diagnóstico e Acompanhamento de Esferocitose Hereditaria. *Univ Fed do Parana.* 2015;87.
52. Santana H, Pacheco M, Fagundo J, Moran V, Antuna G. Esferocitosis hereditaria: de la biogenesis a la patogenesis. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. Editorial Ciencias Médicas*; 2012 Aug 2. 310-326 p. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000400002
53. Granjo E, Manata P, Torres N, Rodrigues L, Ferreira F, Bauerle R, Quintanilha A. Esferocitose Hereditaria - Prevalencia dos Defices Proteicos da Membrana do Eritrocito. *Acta Med Port.* 2013;16(2):65–9.
54. Grecco F, Russo M, Arreseygor B, Pintos E, Cabrejo M, Pintos S, Murillo I. Hematopoyesis extramedular en paciente con esferocitosis hereditaria asintomatica. *Prensa Med Argent.* 2013 Aug 7; 99(2):130–3. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-699429>
55. King M, Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing. *Int J Lab Hematol.* 2013 Aug 2; 35:237–243. Disponível em: <http://www.sah.org.ar/pdf/eritropatias/cadae1307.pdf>
56. Reading S, Sirdah M, Shubair M, Nelson B, Al-Kahlout M, Al-Tayeb J, Aboud LN, Shaban D, Luzzatto L, Prchal JT. Favism, the commonest form of severe hemolytic anemia in Palestinian children, varies in severity with three different variants of G6PD deficiency within the same commu-

- nity. *Blood Cells, Mol Dis.* 2016 Sep 8; 60:58–64. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979616300821>
57. Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD). *Blood Cells, Mol Dis.* 2012 Mar; 48(3):154–65. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979612000022>
 58. Freitas P, Segre C. Deficiencia de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Moreira Jr.* 2016; 376 à 381. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2482&fase=imprime
 59. Boonyuen U, Chamchoy K, Swangsri T, Junkree T, Day N, White N, Imwong M. A trade off between catalytic activity and protein stability determines the clinical manifestations of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *Int J Biol Macromol.* 2017 Nov 3; 104(Pt A):145–56. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28583873>
 60. Verdugo P, Calvanese M, Rodriguez D, Carcamo C. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en ninos: Caso clínico. *Rev Chil pediatría.* 2014 Feb ; 85(1):74–9. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062014000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 61. Borges A, Sampaio M, Neto A, Barreto O, Nudlerlam V, Sampaio M, Sampaio C, Nogueira SA, Abreu TF, Rehder J, Costa-Carvalho BT. Deficiencia da glicose-6-fosfato desidrogenase com infeccoes de repeticoes: relato de caso. *J Pediatr.* 2012 Aug; 77(4):331–6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572001000400017&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 62. Khan T, Mazhar H, Nawaz M, Kalsoom K, Ishfaq M, Asif H, Rahman H, Qasim M, Naz F, Hussain M, Khattak B, Ullah W, Cabral , Marques O, Bunda J, Iqbal A. Expanding The Clinical and Genetic Spectrum of G6PD Deficiency: The Occurrence of BCGitis and Novel Missense Mutation. *Microb Pathog.* 2017; 102:160–5. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0882401016305101/1-s2.0-S0882401016305101-main.pdf?_tid=3e46be52-7c78-11e7-a570-00000aacb361&acdnat=1502224335_66c75672b5ed00bc-181632f13883eeda
 63. Howes R, Battle K, Satyagraha A, Baird K, Hay S. G6PD Deficiency: Global Distribution, Genetic Variants and Primaquine Therapy. *Adv Parasitol.* 2013; 81. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Simon_Hay/publication/235404512_G6PD_Deficiency_global_distribution_genetic_variants_and_primaquine_therapy/links/547c85120cf2cfe203c05f7a.pdf
 64. Oliveira D. Anemia Hemolitica por Deficiencia da Glicose 6 Fosfato Desidrogenase (G6PD). *Atualiza Cent Cult .* 2013; Disponível em: <http://bibliotecaatualiza.com.br/arquivotcc/HHL/HHL07/OLIVEIRA-dameres.PDF>
 65. Ferreira E, Feitosa A, Hamerschlag N, Scheinberg M. Livedo reticular associado com Anemia Hemolitica Autoimune: remissao prolongada induzida pelo Transplante de Celulas-Tronco do Sangue Periferico com recaida apos 10 anos e restauracao dos niveis de hemoglobina por rituximabe. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Feb; 52(1):122–4. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042012000100013&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
 66. Liu A, Cheuk D. Disease-modifying Treatments for Primary Autoimmune Haemolytic Anaemia. Liu AP, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 3; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012493>
 67. Agramonte M, Montero A, Galan L, Gonzalez A, Cristo V. Caracterización clínica y de laboratorio de la anemia hemolítica autoimune: estudio retrospectivo de 15 casos. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 2015; 31. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000400010
 68. Gallagher P. Diagnosis and Management of Rare Congenital Nonimmune Hemolytic Disease. *Hematology.* 2015 Dec 1; 2015(1):392–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637748>
 69. Gomez V, Eberle S, Pepe C, Sciuccati G, Rosolen N, Cervio C, Diaz L, Candás A, Bonduel M, Piazza LG, Chaves LD, Torres AF. Anemia Hemolitica Grave Causada por Hemoglobina Southampton. *Presentacion de Caso Clinico. Archivos argentinos de pediatría. La Prensa Medical Argentina;* 2012. 91-94 p. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752012000500014
 70. Hernandez A, Gutierrez D, Cabrera O, Rodriguez L. Caracterizacion de Los Autoanticuerpos en La Anemia Hemolitica Autoimune Secundaria al Tratamiento con Interferon Alfa. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.*

- 2012 ; 28(1):41–52. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000100005
71. Vasconcelos R, Neto J, Parolin M, Coelho J, Müller P. Anemia hemolítica microangiopática induzida por tacrolimus e ciclosporina A Microangiopathic hemolytic anemia induced by tacrolimus and ciclosporine. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012; Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30n6/v30n6a17.pdf>
 72. Moskal A, Zarzycki W, Dubicki A, Moskal D, Hojna B, Hryniewicz A. Clinical Usefulness of Video-capillaroscopy and Selected Endothelial Cell Activation Markers in People With Type 1 Diabetes Mellitus Complicated by Microangiopathy. *Adv Med Sci*. 2017 Sep; 62(2):368–73. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1896112617300123>
 73. Restrepo N, Grajales C, Velasquez C, Marquez J, Pinto L. Anemia hemolítica microangiopática en lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol*. 2015 Sep; 22(3):162–7. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812315000341>
 74. Hernandez V, Tapia S, Blas Y, Cruz A. Púrpura Trombocitopenica Trombotica Resistente; Tratamiento con Rituximab. *Med Interna do México*. 2014; 30:496–501. Disponível em: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim144r.pdf>
 75. Contreras E, Rubia J, Garma J, Ricart M, Gala J, Lozano M. Conferencia de Consenso: Guía Diagnóstica y Terapéutica de las Microangiopatías Trombóticas del Grupo Español de Aferesis. *Med Clin (Barc)*. 2015 Apr; 144(7):331.e1-331.e13. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775314007362>
 76. Cubillos M, Salas P, Zambrano P. Microalbuminuria en Pacientes Pediátricos con Diagnóstico de Síndrome Hemolítico Uremico. *Rev Chil Pediatr*. 2015 ; 86(2):92–6. Disponível em: www.elsevier.es/RCHP
 77. Perez L, Apezteguia L, Pineyrua C, Dabezies A, Bianco M, Schelotto F, Varela L. Hemolytic Uremic Syndrome With Mild Renal Involvement Due to Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli (STEC) O145 Strain. *Rev Argent Microbiol*. 2014 Apr; 46(2):103–6. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0325754114700562>
 78. Martins I, Conceição M, Gomes P, Clode N. Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets Syndrome Superimposed on Hemolytic Uremic Syndrome. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2017; 39:195–8. Disponível em: http://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/18198/1/HELLP_Syndrome.pdf
 79. Ribeiro J, Melo S, Silva C, Guimaraes S, Santos T. Hellp Syndrome: Obstetric Characterization and Treatment Modality. *J Nurs UFPE line* - ISSN 1981-8963. 2017 Jan 26; 11(3):1343–8. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/13975d=S1516-84842006000200005&lng=pt&nr=iso&tlng=pt>